



⑪ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑬ **DE 197 20 312 A 1**

⑤ Int. Cl.⁸:
A 61 K 31/70

⑰ Aktenzeichen: 197 20 312.4
⑱ Anmeldetag: 15. 5. 97
⑲ Offenlegungstag: 19. 11. 98

DE 197 20 312 A 1

⑰ Anmelder:
Hoechst AG, 65929 Frankfurt, DE

⑱ Erfinder:
Boßlet, Klaus, Dr., Gaithersburg, Md., US; Czech,
Jörg, Dr., 35041 Marburg, DE; Gerken, Manfred, Dr.,
35041 Marburg, DE; Straub, Rainer, Dipl.-Ing.,
35039 Marburg, DE; Blumrich, Matthias, Dr., 35435
Wettenberg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤ Zubereitung mit erhöhter in vivo Verträglichkeit
- ⑥ Eine Zubereitung, enthaltend einen
Glykosyl-Y(-C(=Y)-X)-W(R)_n-X-C(=Y)-Wirkstoff, Zucker
oder Zuckeralkohol, zweiwertige Ionen und einen phar-
mazeutisch verträglichen Träger weist verbesserte in vivo
Verträglichkeit auf.

DE 197 20 312 A 1

Beschreibung

Die Therapie bösartiger Tumore, entzündlicher Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen ist neben der unzureichenden Wirksamkeit der Therapeutika mit starken Nebenwirkungen verbunden. Dieser Mangel kann hauptsächlich mit der zu geringen in vivo Verträglichkeit der eingesetzten Wirkstoffe erklärt werden.

Die Erfindung bezweckt, durch Modifizierung der Zubereitung die Verträglichkeit von Wirkstoffen in der Therapie zu verbessern und gegebenenfalls die Wirksamkeit zu erhöhen.

Die Erfindung betrifft daher eine Zubereitung, enthaltend

1) eine Verbindung der Formel I,



worin

Glykosyl ein enzymatisch abspaltbares Poly-, Oligo- oder Monosaccharid ist
W ein Aromat oder ein Heteroaromat oder ein Aliphatisch mit konjugierten Doppelbindungen oder ein nach Abspaltung des Glykosylrests zyklisierendes Aminosäurederivat ist,

wobei der Substituent

R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, CN, Methoxycarbonyl, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-alkylamid ist,

p 0 oder 1 ist,

n eine ganze Zahl ist,

X Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist und

Y Sauerstoffatom oder NH ist, und

Wirkstoff eine über eine Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe verknüpfte Verbindung mit biologischer Wirkung bedeutet,

2) Zucker und/oder Zuckeralkohol,

3) zweiwertiges Ion und

4) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

Unter dem Begriff Wirkstoff werden Verbindungen wie Anthrazyklin, vorzugsweise Doxorubicin, 4'-epi-Doxorubicin, 4- oder 4'-Desoxydoxorubicin oder eine Verbindung vorzugsweise aus der Gruppe Etoposide, N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyanilin, 4-Hydroxycyclophosphamid, Vindesin, Vinblastin, Vincristin, Terfenadin, Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol, Muscarin, Oxyphenbutazon, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Diclofenac, Flufenaminsäure, 4-Methylaminophenazon, Theophyllin, Nifedipin, Mitomycin C, Mitoxantron, Camptothecin und Camptothecin-derivate, m-AMSA, Taxol, andere Taxane, Nocodazol, Colchicin, Pexofenadine, Cyclophosphamid, Rachelmycin, Cisplatin, Melphalan, Bleomycin, Stickstoff-Senfgas, Phosphoramid-Senfgas, Verrucarin A, Neocarzinostatin, Calicheamicin, Dynemicin, Esperamicin A, Quercetin, Genistein, Erbstatin, Tyrphostin, Rohitukin-derivat, Retinolsäure, Buttersäure, Phorbolster, Dimethylsulfoxid, Aclacinomycin, Progesteron, Buserelin, Tamoxifen, Mifepreston, Onapriston, N-(4-aminobutyl)-5-chloro-2-naphthalensulfonamid, Pyridinylloxazol-2-on, Quinoly-, Isoquinolyloxazolone-2-on, Staurosporin, Ethanolamin, Verapamil, Forskolin, 1,9-Dideoxyforskolin, Quinin, Quinidin, Reserpin, 18-O-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzoyl)-reserpin, Lonidamin, Butylthiominsulfoximin, Diethyldithiocarbamat, Cyclosporin A, Rapamycin, Azathioprin, Chlorambucil, Hydroxycytosinsäureamid-Derivat-2, Leflunomid, 15-Deoxypergualin, FK 506, Ibuprofen, Indomethacin, Aspirin, Sulfasalazin, Penicillinamin, Chloroquin, Dexamethason, Prednisolon, Mefenaminsäure, Paracetamol, 4-Aminophenazon, Muskosin, Orciprenalin, Isoprenalin, Amilorid, p-Nitrophenylguanidinbenzoesat oder deren durch eine oder mehrere Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppen zusätzlich substituierte Derivate bedeutet verstanden.

n ist eine ganze Zahl von 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 6.

Unter dem Begriff Zucker werden Aldosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen verstanden, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminosucker oder Uronsäuren. Beispielshaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galactonsäure oder Mannonsäure.

Zuckeralkohole entstehen beispielsweise durch Reduktion der obengenannten Zucker; dazu gehören Glucitol, Mannitol (Mannit), Sorbitol, Glycerol oder Inositol.

Unter dem Begriff "zweiwertige Ionen" werden beispielsweise zweiwertige Metallionen von Ca, Mg, Fe, Cu oder Ni verstanden.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I eingesetzt, worin

W ein Phenylrest oder ein mehrfach substituierter Phenylrest ist, und wobei der Substituent

R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, Methoxycarbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-Alkylamid ist und

p 0 oder 1 ist,

n 1 bis 4 ist,

X Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist,

Y Sauerstoffatom oder NH ist,

und Wirkstoff eine Verbindung wie oben beschrieben bedeutet.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel I eingesetzt, worin Glykosyl ein Poly-, Oligo- oder Monosaccharid ist, insbesondere ein alpha- oder beta-O-glycosidisch verknüpfter D-Glucuronyl-, D-Glucopyranosyl-, D-Galactopyranosyl-, N-Acetyl-D-glucosaminyl-, N-Acetyl-D-galactosaminyl-, D-Mannopyranosyl- oder L-Fucopyranosylrest, W ein Phenylrest oder ein monosubstituierter Phenylrest ist, wobei der Substituent

R Methoxy, Methyloxycarbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl oder Sulfonamid ist und die übrigen Wasserstoffatom sind

X O, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylenmethylamino ist und

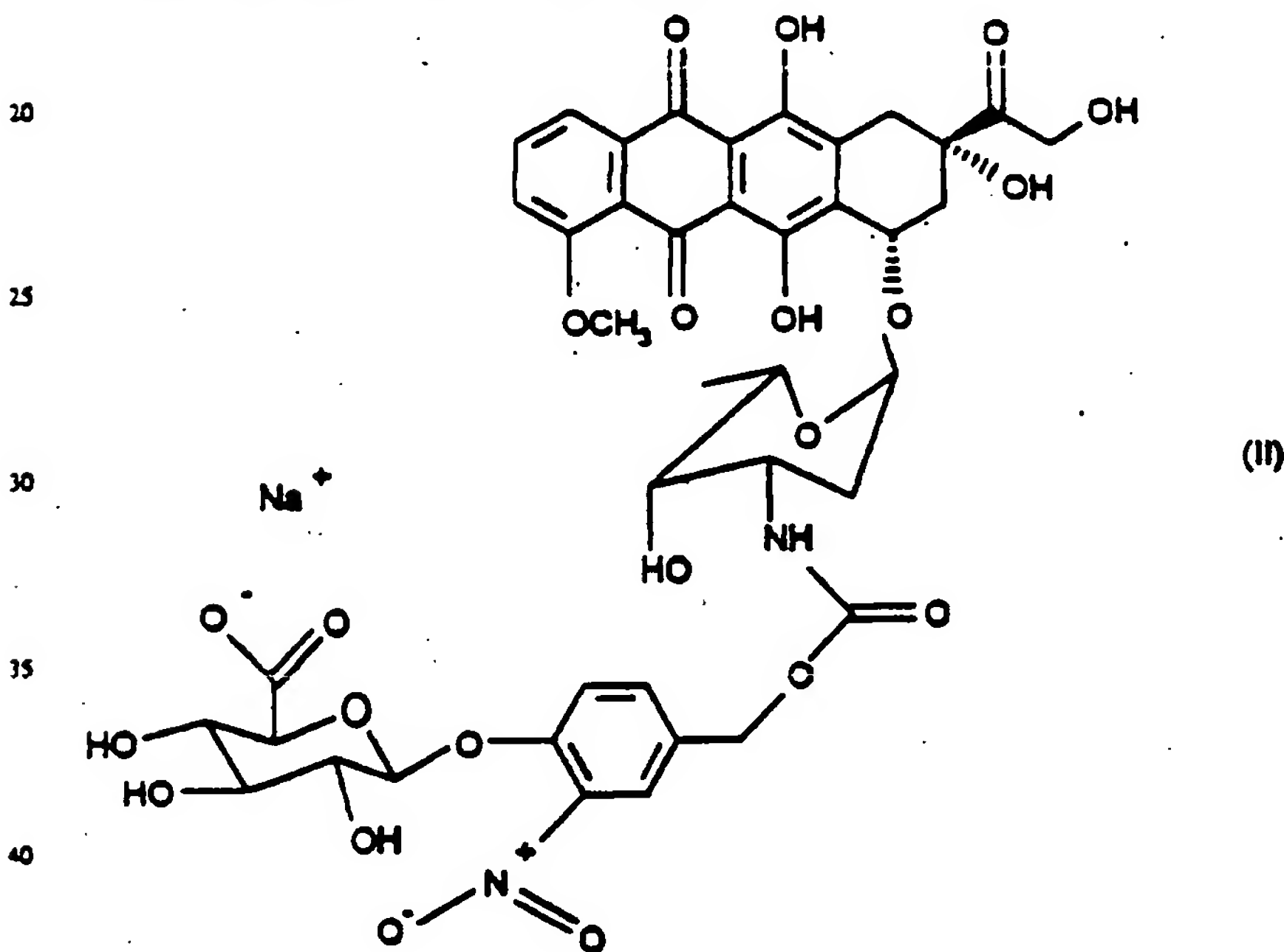
Y O oder NH ist und

Wirkstoff eine Verbindung wie oben beschrieben bedeutet.

Bevorzugt werden Verbindungen eingesetzt, die dadurch gekennzeichnet sind, daß der Glykosylrest durch enzymatische Hydrolyse abgespalten werden kann, daß der Spacer durch chemische Hydrolyse spontan abgespalten werden kann, daß der Wirkstoff ein Pharmazeutikum oder eines seiner durch Einführung zusätzlicher Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppen erhaltenen Derivate ist, daß sie hydrophiler ist als der Wirkstoff, daß sie in vivo zu weniger toxischen Reaktionen führt als der Wirkstoff als solcher, daß der Wirkstoff eine pharmakologisch wirksame Substanz ist, daß der Wirkstoff

eine oder mehrere Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe zusätzlich substituiert ist und das Tumorstadium verlangsamt, daß der Wirkstoff ein Standardzytostatikum ist, daß der Wirkstoff ein Antimetabolit ist, daß der Wirkstoff 5-Fluorocytidin 5-Fluorouridin, Cytosinarabinosid oder Methotrexat ist, daß der Wirkstoff eine in die DNA interkalierende Substanz ist, daß der Wirkstoff Doxorubicin, Daunomycin, Idarubicin, Epirubicin oder Mitoxantron ist, daß der Wirkstoff die Topoisomerase I + II hemmt, daß der Wirkstoff Camptothecin und Camptothecin-derivate, Etoposid oder M-AMSA ist, daß der Wirkstoff ein Tubulinhemmer ist, daß der Wirkstoff Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Taxol und Taxane, Nocodaxol, Colchicin oder Etoposid ist, daß der Wirkstoff ein Alkylanz ist, daß der Wirkstoff Cyclophosphamid, Mitomycin C, Rachelmycin, Cisplatin, Phosphoramid-Senfgas, Melphalan, Bleomycin, Stickstoff-Senfgas oder N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyanilin ist, daß der Wirkstoff Neocarzinostatin, Calicheamicin, Epothilone A-C, Dynemicin oder Esperamicin A ist, daß der Wirkstoff eine die Ribosomen inaktivierende Verbindung ist, daß der Wirkstoff Verrucarin A ist, daß der Wirkstoff ein Tyrosinphosphokinaseinhibitor ist, daß der Wirkstoff Quercetin, Genistein, Erbstatin, Tyrphostin oder Rohitukin-Derivat ist, daß der Wirkstoff ein Differenzierungsinduktor ist, daß der Wirkstoff Retinolsäure, Buttersäure, Phorbolster, DMSO oder Aclacinomycin ist, daß der Wirkstoff ein Hormon, Hormonagonist bzw. Hormonantagonist ist, daß der Wirkstoff Progesteron, Buserelin, Tamoxifen oder Onapriston ist, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, welche die pleiotrope Resistenz gegenüber Zytostatika verändert, daß der Wirkstoff ein Calmodulin-Inhibitor ist, daß der Wirkstoff ein Proteinkinase C-Inhibitor ist, daß Wirkstoff ein P-Glykoproteininhibitor ist, daß der Wirkstoff ein Modulator der mitochondrial gebundenen Hexokinase ist, daß der Wirkstoff ein Inhibitor der γ -Glutamylcystein-synthetase oder der Glutathion-S-transferase ist, daß der Wirkstoff ein Inhibitor der Superoxidismutase ist, daß der Wirkstoff einen Inhibitor des durch den Mak Ki67 definierten proliferationsassoziierten Proteins im Zellkern sich teilender Zellen darstellt, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, die immunsuppressive Effekte ausübt, daß der Wirkstoff ein Standardimmunsuppressivum ist, daß der Wirkstoff ein Makrolid ist, daß der Wirkstoff Cyclosporin A, Rapamycin, FK 506 ist, daß der Wirkstoff Azathiopin, Methotrexat, Cyclophosphamid oder Chlorambucil ist, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, die antiinflammatorische Wirkung hat, daß der Wirkstoff eine nicht steroidale antiinflammatorische Substanz ist, daß der Wirkstoff eine slow acting antirheumatic drug ist, daß der Wirkstoff ein Stereoid darstellt, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, die antiphlogistische, analgetische oder antipyretische Wirkung hat, daß der Wirkstoff ein Derivat einer organischen Säure darstellt, daß der Wirkstoff ein nicht saures Analgetikum, Antiphlogistikum darstellt, daß der Wirkstoff Oxyphenbutazon ist, daß der Wirkstoff ein Lokalanästhetikum ist, daß der Wirkstoff ein Antiarrhythmikum ist, daß der Wirkstoff ein Ca^{++} Antagonist ist, daß der Wirkstoff ein Antihistaminikum ist, daß der Wirkstoff ein Hemmstoff der Phosphodiesterase ist, daß der Wirkstoff ein Parasympathomimetikum ist, daß der Wirkstoff ein Sympathomimetikum ist oder daß der Wirkstoff eine Substanz mit inhibitorischer Wirkung auf die humane Urokinase ist; und außerdem Verbindung, dadurch gekennzeichnet, daß der Glykosylrest ein α - oder β -O-glycosidisch verknüpfter D-Glucuronyl-, D-Glucopyranosyl-, D-Galactopyranosyl-, N-Acetyl-D-glucosaminyl-, N-Acetyl-D-galactosaminyl-, D-Mannopyranosyl- oder L-Fucopyranosylrest ist, daß sie 4'-O-[4-(α -D-Glucopyranosyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid, N-[4-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-3-nitro-benzoyloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz (Verbindung II), N-[4-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-3-chloro-benzoyloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz, N-[4-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-3-fluoro-benzoyloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz, N-[4-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-3-nitro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz, N-[4-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-3-chloro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz, N-[4-O-(α -D-Galactopyranosyl)-3-nitro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin, N-[4-O-(α -D-Galactopyranosyl)-3-chloro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin, N-[4-O-(α -D-Galactopyranosyl)-3-fluoro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin, N-[4-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-3-nitro-benzoyloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz, N-[2-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-5-chloro-benzoyloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz, N-[2-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-5-fluoro-benzoyloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz, N-[2-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-5-nitro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz, N-[2-O-(β -D-Glucopyranosyluronsäure)-5-chloro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz, N-[2-O-(α -D-Galactopyranosyl)-5-nitro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin, N-[2-O-(α -D-Galactopyranosyl)-5-chloro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin, N-[2-O-(α -D-Galactopyranosyl)-5-fluoro-benzoyloxycarbonyl]-daunorubicin, 4'-O-[4-(β -D-Glucopyranosyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid, 4'-O-[4-(α -D-Galactopyranosyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid, 4'-O-[4-(β -D-Glucuronoyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid, 4'-O-[4-(β -D-Glucuronoyloxy)-3-nitro-benzylaminocarbonyl]-etoposid, 4'-O-[4-(β -D-Glucuronoyloxy)-3-chlor-benzylaminocarbonyl]-etoposid, 1-N-[4-(β -D-Glucuronoyloxy)-benzoyloxycarbonyl]-mitomycin C, 14-O-[4-(β -D-Glucuronoyloxy)-3-nitrobenzylaminocarbonyl]-doxorubicin, 4-O-[4-(β -D-Glucuronoyloxy)-benzylaminocarbonyl]-4-hydroxy-1-N-(bis-2-chlorethyl)-anilin, 4-O-[4-(β -D-Glucuronoyloxy)-benzylaminocarbonyl]-terfenadin,

- 3'-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-terbutalin,
 3'-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-fenoterol,
 1"-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-salbutamol,
 3-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-muscarin,
 4'-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-oxphenbutazon,
 2-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-salicylsäure,
 N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzyloxycarbonyl]-diclofenac,
 N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzyloxycarbonyl]-flufenaminsäure,
 4-N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzyloxycarbonyl]-4-methylaminophenazon,
 7-N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzyloxycarbonyl]-theophyllin,
 1-N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzyloxycarbonyl]-nifedipin,
 [4-(beta-D-glucuronyloxy)-3-nitrobenzyl]-2-[1-cyano-1-(N-4-trifluormethylphenyl)-carbamoyl]propen-1-yl-carbonat,
 3'-N'-[4-N-(alpha-D-Galactosyloxycarbonyl)-4-aminobenzoyloxycarbonyl]doxorubicin,
 9-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-3-chlorobenzoyloxycarbonyl]-quinin oder 18-O-[3,5-Dimethoxy-4-[4-beta-D-glucuro-
 nyloxy)-3-chlorobenzoyloxycarbonyl]benzoyl]-reserpin ist.
 Insbesondere bevorzugt wird die Verbindung II



- als Wirkstoff eingesetzt, sowie Mannitol als Zuckeralkohol und Ca^{2+} als zweiwertiges Ion.
 Die Herstellung der Verbindung der Formel I erfolgt beispielsweise wie in EP 0 751 144 beschrieben.
 Die Verbindung II wird in einer Menge von 1 bis 1000 mg/kg Lebendgewicht eingesetzt, bevorzugt von 5 bis 500 mg/kg.
 Liegt eine lösliche Zubereitung vor, wird Mannitol in einer Menge von 1 mg/ml bis 150 mg/ml, bevorzugt von 10 bis 100 mg/ml, insbesondere 50 mg/ml eingesetzt. In einer löslichen Zubereitung werden Ca^{2+} -Ionen, beispielsweise als CaCl_2 in einer Menge von 0,01 mg/ml bis 10 mg/ml, bevorzugt von 0,05 bis 2 mg/ml, insbesondere von 0,4 mg/ml $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ eingesetzt.
 Die erfindungsgemäße feste Zubereitung eignet sich beispielsweise zur Behandlung von
- akuten immunologischen Ereignissen wie Sepsis, Allergie, Graft-versus-Host- und Host-versus-Graft-Reaktionen
 - Autoimmunerkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, multipler Sklerose
 - Psoriasis, atopischer Dermatitis, Asthma, Urtikaria, Rhinitis, Uveitis
 - Leberfibrose, zystischer Fibrose, Kolitis
 - Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs.

Die erfindungsgemäße feste Zubereitung kann auch Kombinationspackungen oder Kompositionen umfassen, in denen die Bestandteile nebeneinandergestellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und demselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden können. Erfindungsgemäß können die Komponenten 1, 2 und 3 auch in nebeneinanderliegenden, getrennten Arzneiformen vorliegen, insbesondere dann, wenn die Arzneiformen von den räumlichen Abmessungen her eine Applikation erschweren. Dies gilt besonders für die oralen Formen, da häufig

bei älteren Patienten eine Abneigung gegen große Tabletten oder Kapseln vorherrscht. Zwingend ist, daß die getrennt, nebeneinander vorliegenden Arzneiformen zur zeitlich gemeinsamen Einnahme hergerichtet sind. Dabei können auch unterschiedliche Formen, z. B. Tablette und Kapsel, nebeneinander vorliegen.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Komponenten 1), 2) und 3) und einen pharmazeutischen Träger zu einer pharmazeutischen Darreichungsform verarbeitet.

Die erfindungsgemäße feste Zubereitung kann als Dosiereinheit in Form von Arzneiformen wie Kapseln (einschließlich Mikrokapseln), Tabletten (einschließlich Dragees und Pillen) oder Zäpfchen vorliegen, wobei bei Verwendung von Kapseln das Kapselmateriale die Funktion des Trägers wahrnehmen und der Inhalt z. B. als Pulver, Gel, Emulsion, Dispersion oder Lösung vorliegen kann. Besonders vorteilhaft und einfach ist es jedoch, orale (perorale) Formulierungen mit den drei Komponenten 1), 2) und 3) herzustellen, die die berechneten Mengen der Wirkstoffe zusammen mit jedem gewünschten pharmazeutischen Träger enthalten. Auch eine entsprechende Formulierung (Zäpfchen) für die rektale Therapie kann angewandt werden. Ebenso ist die transdermale Applikation in Form von Salben, Cremes oder orale Applikation von Lösungen, die die erfindungsgemäße Zubereitung enthalten, möglich. Ferner können die Verbindungen der Formel I auch als Lyophilisat vorliegen, das vor Applikation mit einer Lösung enthaltend 5% Mannitol und 0,4 mg $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O/ml}$, (pH- ungefähr 7) rekonstituiert wird.

Salben, Pasten, Cremes und Puder können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragacanth, Zellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Talkum, Zinkoxid, Milchzucker, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Kalziumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe.

Die Tabletten, Pillen oder Granulatkörper können nach üblichen Verfahren wie Preß-, Tauch- oder Wirbelbettverfahren oder Kesseldragierung hergestellt werden und enthalten Trägermittel und andere übliche Hilfsstoffe wie Gelatine, Agarose, Stärke (z. B. Kartoffel-, Mais- oder Weizenstärke), (Cellulose wie Ethylcellulose, Siliziumdioxid, verschiedene Zucker wie Milchzucker, Magnesiumcarbonat und/oder Kalziumphosphate. Die Dragierlösung besteht gewöhnlich aus Zucker und/oder Stärkesirup und enthält meistens noch Gelatine, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, synthetische Zelluloseester, oberflächenaktive Substanzen, Weichmacher, Pigmente und ähnliche Zusätze entsprechend dem Stand der Technik. Zur Herstellung der Zubereitungen kann jedes übliche Fließregulierungs-, Schmier- oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Trennmittel verwendet werden.

Die anzuwendende Dosierung ist selbstverständlich abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem zu behandelnden Lebewesen (d. h. Mensch oder Tier), Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, dem Schweregrad der Symptome, der zu behandelnden Erkrankung, eventuellen Begleiterkrankungen, (falls vorhanden) der Art der begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln, oder der Häufigkeit der Behandlung. Die Dosierungen werden beispielsweise einmal bis dreimal pro Woche (intravenös) (i.v.) verabreicht.

Die Menge der Wirkkomponenten hängt naturgemäß von der Zahl der Einzeldosierungen und auch von der zu behandelnden Krankheit ab. Die Einzeldosierung kann auch aus mehreren, gleichzeitig verabreichten Dosiereinheiten bestehen.

Beispiele

Pharmakologische Prüfung

Als Versuchstiere dienen tumortragende Nacktmäuse des NMRI Anzuchtstammes mit einem Körpergewicht von 17 bis 25 g. Es werden pro Versuchsgruppe 6 bis 8 Tiere eingesetzt. Die Tiere erhalten eine i.v. Applikation der Verbindung II in gelöster Form mit physiologischer Kochsalzlösung (Dosis von Verbindung II wie in Tabelle 1 beschrieben in 0,9% NaCl), Mannitol (Dosis von Verbindung II wie in Tabelle 1 beschrieben in einer 5%igen Mannitollösung in Wasser pH 7), und einer erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltend Verbindung II, CaCl_2 und Mannitol (Dosis von Verbindung II wie in Tabelle 1 beschrieben in einer 5%igen Mannitollösung mit 0,4 mg $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$). Die Applikation erfolgt am 1., 4. und 8. Tag. Das Gewicht der Tiere sowie das Wachstum des Lovo-Tumors wird in 3- bis 4-tägigen Abständen während des gesamten Experimentes bestimmt. Die Überlebensrate wird täglich erfaßt. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle I

galenische Formulierung	Dosis mg/kg (3x)	Wachstumsver- zögerung des Tumors (T-C) 200 % 400 %		minimales T/C Verhältnis (%) (Tag)		Mittelwert des Minimalgewichtes (%) (Tag)		tote Tiere (%) (Tag)	
physiologische	225	3,9	19,3	40	41	78	9	33	8,11
Kochsalzlösung	350	n.e	n.e	85	4	78	4	100	4,8
Mannitol	350	17,3	18,8	17	14	72	8	17	19
Ca/Mannitol	400	19,6	28	13	23	82	10	0	

n.e: nicht erreicht

(T-C) 200% bedeutet: Verdopplungszeit des Tumors (Tumorzusatz) unter Behandlung mit Verbindung II in der entsprechenden Zubereitung in Tagen minus Verdopplungszeit des Tumors unter Behandlung mit der entsprechenden Zubereitung ohne Verbindung II in Tagen.

(T-C) 400% bedeutet: Vervielfachungszeit des Tumors (Tumorzusatz) unter Behandlung mit Verbindung II in der entsprechenden Zubereitung in Tagen minus Vervielfachungszeit des Tumors unter Behandlung mit der entsprechenden Zubereitung ohne Verbindung II in Tagen.

minimales T/C Verhältnis (%) bedeutet: niedrigster % Wert des Tumorzusatzes der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

minimales T/C Verhältnis (Tag) bedeutet: Tag an dem das Tumorzusatz der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe am niedrigsten ist.

Durch i.v. Applikation der Verbindung II in physiologischer Kochsalzlösung mit einer Dosis von 3×225 mg/kg wird nur ein schwacher anti-tumoraler Effekt erzielt. (T-C (200%): 3,9 Tage). Die Gewichtsabnahme (ein Maß für die Nebenwirkungen der Verbindung II) ist allerdings bereits relativ stark (24% Gewichtsabnahme und 33% tote Tiere).

Die i.v. Applikation von 3×350 mg/kg der Verbindung II in physiologischer Kochsalzlösung führt zum schnellen Tod aller Versuchstiere.

Applikation von 3×350 mg/kg der Verbindung II in Mannitol führt zu deutlichen antitumoralen Effekten (T-C (200%): 17,3 Tage) und einer moderaten Verträglichkeit (Gewichtsabnahme 28% und 17% tote Tiere).

Verabreichung von 3×400 mg/kg der Verbindung II in Ca/Mannitol induziert starke anti-tumorale Effekte (T-C (200%): 19,6 Tage) und ist für die Versuchstiere gut verträglich. (Gewichtsabnahme 18%, keine toten Tiere).

Ähnliche vorteilhafte Beobachtungen werden in Experimenten in *Macaca fascicularis* Affen nach i.v. Applikation von 3×120 mg/kg Verbindung II in der Ca/Mannitol Lösung gemacht. Die Tiere überleben diese extrem hohe Dosis ohne gravierende Anzeichen von Nebenwirkungen. Bei einer Lösung der Verbindung II in 0,1 M Phosphatpuffer, pH 7,35, werden maximal 1×40 mg/kg vertragen. Diese Studien belegen, daß die Verbindung II in der erfindungsgemäßen Ca/Mannitol Lösung nicht nur wesentlich besser verträglich, sondern auch deutlich wirksamer ist.

Patentansprüche

1. Zubereitung, enthaltend

1) eine Verbindung der Formel I,



warin

Glykosyl ein enzymatisch abspaltbares Poly-, Oligo- oder Monosaccharid ist,

W ein Aromat oder ein Heteroaromat oder ein Aliphatisch mit konjugierten Doppelbindungen oder ein nach Abspaltung des Glykosylrestes zyklisiertes Aminosäurederivat ist, und wobei der Substituent

R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, CN, Methylcarbonyl, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-alkylamid ist,

p Null oder 1 ist,

n eine ganze Zahl ist,

X Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist,

Y Sauerstoffatom oder NH ist, und

Wirkstoff eine über eine Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe verknüpfte Verbindung mit biologischer Wirkung bedeutet,

2) Zucker und/oder Zuckeralkohol,

3) zweiwertiges Ion und

4) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Anthrazyklin, vorzugsweise Doxorubicin verwendet wird sowie Wirkstoffe aus der Gruppe Etoposide, Epothilon A-C, N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyamlin, 4-Hydroxycyclophosphamid, Vindesin, Vinblastin, Vincristin, Terfenadin, Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol, Muscarin, Oxyphenbutazon, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Diclofenac, Flufenaminsäure, 4-Methylaminophenazon, Theophyllin, Nifedipin, Mitomycin C, Mitoxantron, Camptothecin und Camptothecin-derivate, m-AMSA, Taxol und andere Taxane, Nocodaxol, Colchicin, Fexofenadine, Cyclophosphamid, Racheimycin, Cisplatin, Melphalan, Bleomycin, Stickstoff-Senfgas, Phosphoramid-Senfgas, Verrucarin A., Neocarzinostatin, Calicheamicin, Dynemicin, Esperamicin A, Quercetin, Genistein, Erbstatin, Tyrphostin, Rohitukin-derivat, Retinolsäure, Buttersäure, Phorbolster, Dimethylsulfoxid, Aclacinomycin, Progesteron, Buserelin, Tamoxifen, Mifepreston, Onapriston, N-(4-aminobutyl)-5-chloro-2-naphthalen-sulfonamid, Pyridinyloxazol-2-on, Quinoly-, Isoquinolyloxazolone-2-on, Staurosporin, Ethanolamin, Verapamil, Forskolin, 1,9-Dideoxyforskolin, Quinin, Quinidin, Reserpin, 18-O-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzoyl)-reserpat, Lonidami, Buthioninsulfoximin, Diethyldithiocarbamat, Cyclosporin A, Rapamycin, Azathioprin, Chlorambucil, Hydroxycrotonsäureamid-Derivat, 2. Leflunomid, 15-Deoxyspergualin, FK 506, Ibuprofen, Indomethacin, Aspirin, Sulfasalazin, Penicillin-amin, Chlorquin, Dexamethason, Prednisolon, Mefenaminsäure, Paracetamol, Muskosin, 4-Aminophenazon, Orciprenalin, Isoprenalin, Amilorid, p-Nitrophenylguanidinbenzoat oder deren durch eine oder mehrere Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppen zusätzlich substituierte Derivate bedeutet, eingesetzt wird.

3. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I eingesetzt wird, worin

W ein Phenylrest oder ein mehrfach substituierter Phenylrest ist, und wobei der Substituent

R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, Methyloxycarbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-Alkylamid ist und

p 0 oder 1 ist,

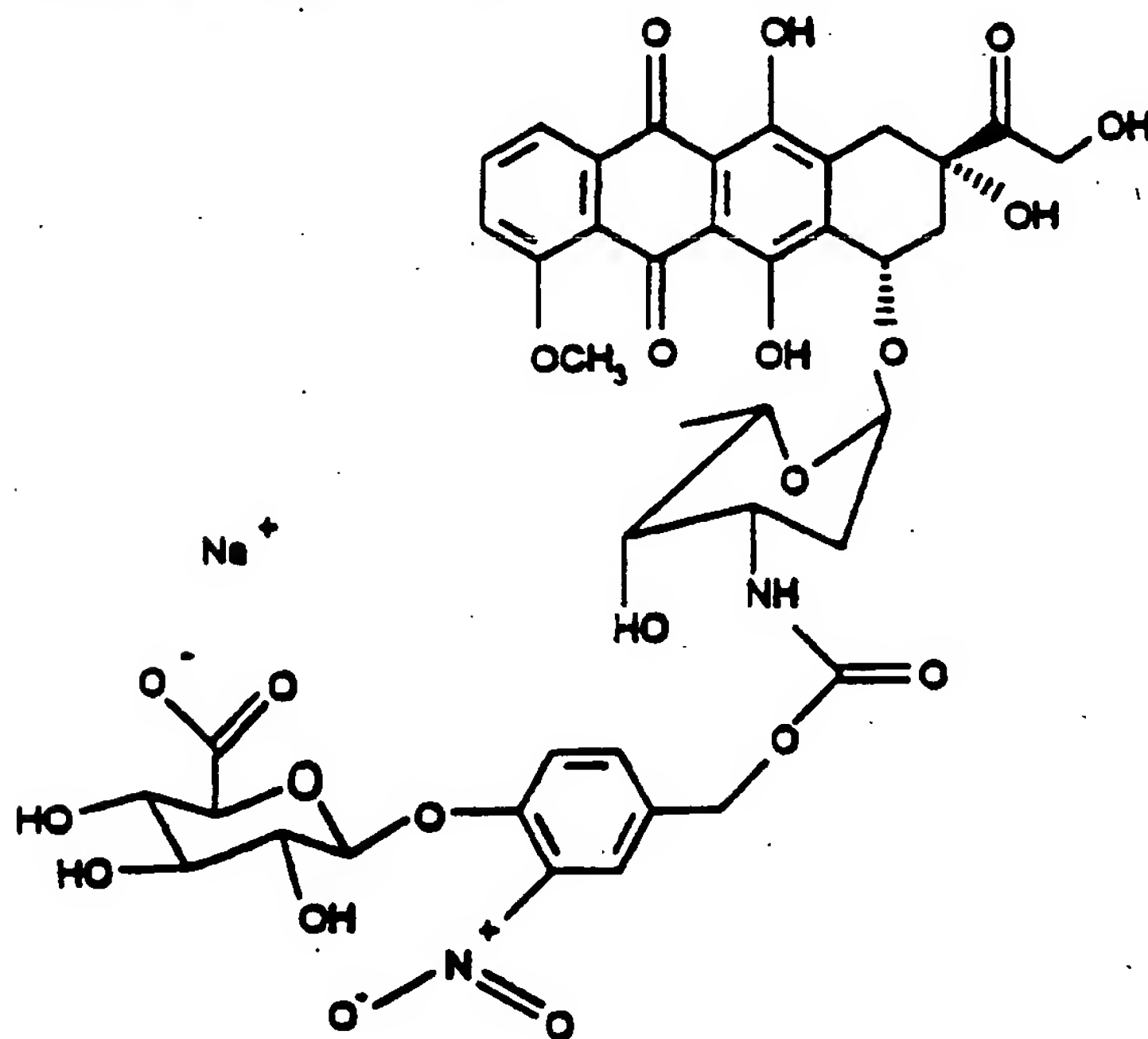
n 1 bis 4 ist,

X Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist,

Y Sauerstoffatom oder NH ist und

Wirkstoff eine Verbindung gemäß Anspruch 2 bedeutet.

4. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Lösung vorliegt und Ca²⁺-Ionen, Mannitol und Verbindung II



enthält.

5. Zubereitung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 50 mg/ml Mannitol, 0,4 mg/ml CaCl₂ × 2 H₂O und 25 mg/ml Verbindung II gemäß Anspruch 4 enthält.

BK

Subject: [Fwd: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203]
Date: Mon, 02 Aug 1999 08:21:00 -0400
From: "James L Grant" <james.grant@bms.com>
Organization: Bristol-Myers Squibb
To: "Switzer, Joan" <joan.switzer@bms.com> , "Grant, James L" <grantj@bms.com>

----- Original Message -----
Subject: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203
Date: Sat, 31 Jul 1999 10:32:33 -0700 (PDT)
From: EDD Master Account <Dialog@eds.dialog.com>
To: grantj@bms.com

FILE348, UD=9930, SER. DDEPOTH2

File(s) searched:

File 348:European Patents_1978-1999/Jul W30
(c) 1999 European Patent Office

Sets selected:

Set	Items	Description
1	1	EPOTHILON?

Prints requested : ('*' indicates user print cancellation)

31jul 12:13:59 P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1
VIA EMAIL)

Total items to be printed: 1

Dialog user number: 73176
P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1 VIA EMAIL)

Record - 1

DIALOG(R)File 348:European Patents
(c) 1999 European Patent Office. All rts. reserv.

00969930

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP
ORDER 348

GLYCOSYL PRODRUG CONJUGATE WITH ENHANCED TOLERANCE
GLYKOSYL-PRODROGUE KONJUGAT MIT ERHOETER VERTRAGLICHKEIT
GLYCOSYL-PRODROGUE CONJUGUE AVEC UNE TOLERANCE AMELIORE
PATENT ASSIGNEE:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, (200263), Bruningstrasse 50, 65929
Frankfurt

am Main, (DE), (applicant designated states:

AT;BE;CH;CY;DE;DK;ES;FI;FR;GB;GR;IE;IT;LI;LU;MC;NL;PT;SE)

INVENTOR:

Bosslet, Klaus, Dr., 20515 Addenbrook Way, Gaithersburg, MD
20879, (US)

Czech, Jorg, Dr., Kreutzacker 2a, 35041 Marburg, (DE)

Gerken, Manfred, Dr., Lahnblick 13, 35041 Marburg, (DE)

Straub, Rainer, DI., Holderleinstrasse 1, 35039 Marburg, (DE)

Blumrich, Matthias, Dr., Giessener Strasse 30, 35435

Wettenberg, (DE)

PATENT (CC, No, Kind, Date): EP 879605 A2 981125 (Basic)
EP 879605 A3 981202

APPLICATION (CC, No, Date): EP 98108041 980502;

Subject: [Fwd: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203]
Date: Mon, 02 Aug 1999 08:21:00 -0400
From: "James L Grant" <james.grant@bms.com>
Organization: Bristol-Myers Squibb
To: "Switzer, Joan" <joan.switzer@bms.com> , "Grant, James L" <grantj@bms.com>

----- Original Message -----
Subject: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203
Date: Sat, 31 Jul 1999 10:32:33 -0700 (PDT)
From: EDD Master Account <Dialog@eds.dialog.com>
To: grantj@bms.com

FILE348, UD=9930, SER. DDEPOTH2

File(s) searched:

File 348:European Patents_1978-1999/Jul W30
(c) 1999 European Patent Office

Sets selected:

Set	Items	Description
1	1	EPOTHILON?

Prints requested : ('*' indicates user print cancellation)

31jul 12:13:59 P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1
VIA EMAIL)

Total items to be printed: 1

Dialog user number: 73176
P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1 VIA EMAIL)

Record - 1

DIALOG(R)File 348:European Patents
(c) 1999 European Patent Office. All rts. reserv.

00969930
ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP
ORDER 348
GLYCOSYL PRODRUG CONJUGATE WITH ENHANCED TOLERANCE
GLYKOSYL-PRODROGUE KONJUGAT MIT ERHOETER VERTRAGLICHKEIT
GLYCOSYL-PRODROGUE CONJUGUE AVEC UNE TOLERANCE AMELIORE
PATENT ASSIGNEE:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, (200263), Bruningstrasse 50, 65929
Frankfurt
am Main, (DE), (applicant designated states:
AT;BE;CH;CY;DE;DK;ES;FI;FR;GB;GR;IE;IT;LI;LU;MC;NL;PT;SE)
INVENTOR:
Bosslet, Klaus, Dr., 20515 Addenbrook Way, Gaithersburg, MD
20879, (US)
Czech, Jorg, Dr., Kreutzacker 2a, 35041 Marburg, (DE)
Gerken, Manfred, Dr., Lahnblick 13, 35041 Marburg, (DE)
Straub, Rainer, DI., Holderleinstrasse 1, 35039 Marburg, (DE)
Blumrich, Matthias, Dr., Giessener Strasse 30, 35435
Wettenberg, (DE)
PATENT (CC, No, Kind, Date): EP 879605 A2 981125 (Basic)
EP 879605 A3 981202
APPLICATION (CC, No, Date): EP 98108041 980502;

PRIORITY (CC, No, Date): DE 19720312 970515
DESIGNATED STATES: AT; BE; CH; CY; DE; DK; ES; FI; FR; GB; GR;
IE; IT; LI;
LU; MC; NL; PT; SE
INTERNATIONAL PATENT CLASS: A61K-047/48;

ABSTRACT EP 879605 A2 (Translated)

Composition comprises glycosylated drug derivative e.g.
doxorubicin and

optionally di:valent ion

Compositions containing a glycosylated drug derivative of
formula (I)

and/or its salts, a carrier and optionally divalent ions, is
new.

$G-Y-(C(=Y)-X)_p)-W(R)_n)-X-C(=Y)-A$ (I) Also claimed is the
production of

the preparation by processing the ingredients into a
pharmaceutical

dosage form. G = enzymatically cleavable poly-, oligo- or
monosaccharide

residue; W = aromatic or heteroaromatic residue, aliphatic
residue

containing conjugated double bonds or amino acid residue which
cyclises

after cleavage of G; R = H, Me, OMe, COOH, CN, COOMe, OH,
NO₂), F, Cl,

Br, sulphonyl, sulphonamide or (1-4C alkyl)-sulphonamide; p = 0
or 1; n =

integer; X = O, NH, methyleneoxy, methyleneamino or
methylene-(1-4C)

alkylamino; Y = O or NH; and A = biologically active agent
bonded via a

hydroxy, amino or imino group.

TRANSLATED ABSTRACT WORD COUNT: 135

ABSTRACT EP 879605 A3

Eine Zubereitung, enthaltend einen

Glykosyl-Y(-C(=Y)-X-p))-W(R)n))-X-C(=Y)-Wirkstoff, Zucker oder

Zuckeralkohol, gegebenenfalls zweiwertige Ionen und einen

pharmazeutisch

verträglichen Träger weist verbesserte in vivo Verträglichkeit
auf.

ABSTRACT WORD COUNT: 23

LANGUAGE (Publication, Procedural, Application): German; German;
German

FULLTEXT AVAILABILITY:

Available Text	Language	Update	Word Count
CLAIMS A	(German)	9848	494
SPEC A	(German)	9848	2157
Total word count - document A			2651
Total word count - document B			0
Total word count - documents A + B			2651

00969930

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348

GLYCOSYL PRODRUG CONJUGATE WITH ENHANCED TOLERANCE

GLYKOSYL-PRODROGUE KONJUGAT MIT ERHOETER VERTRAGLICHKEIT

GLYCOSYL-PRODROGUE CONJUGUE AVEC UNE TOLERANCE AMELIORE

PATENT ASSIGNEE:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, (200263), Bruningstrasse 50, 65929 Frankfurt
am Main, (DE), (applicant designated states:

AT;BE;CH;CY;DE;DK;ES;FI;FR;GB;GR;IE;IT;LI;LU;MC;NL;PT;SE)

INVENTOR:

Bosslet, Klaus, Dr., 20515 Addenbrook Way, Gaithersburg, MD 20879, (US)

Czech, Jorg, Dr., Kreutzacker 2a, 35041 Marburg, (DE)

Gerken, Manfred, Dr., Lahnblick 13, 35041 Marburg, (DE)

Straub, Rainer, DI., Holderleinstrasse 1, 35039 Marburg, (DE)

Blumrich, Matthias, Dr., Giessener Strasse 30, 35435 Wettenberg, (DE)

PATENT (CC, No, Kind, Date): EP 879605 A2 981125 (Basic)

EP 879605 A3 981202

APPLICATION (CC, No, Date): EP 98108041 980502;

PRIORITY (CC, No, Date): DE 19720312 970515

DESIGNATED STATES: AT; BE; CH; CY; DE; DK; ES; FI; FR; GB; GR; IE; IT; LI;
LU; MC; NL; PT; SE

INTERNATIONAL PATENT CLASS: A61K-047/48;

TRANSLATED ABSTRACT WORD COUNT: 135

ABSTRACT WORD COUNT: 23

LANGUAGE (Publication,Procedural,Application): German; German; German

FULLTEXT AVAILABILITY:

Available Text	Language	Update	Word Count
----------------	----------	--------	------------

CLAIMS A	(German)	9848	494
----------	----------	------	-----

SPEC A	(German)	9848	2157
--------	----------	------	------

Total word count - document A	2651
-------------------------------	------

Total word count - document B	0
-------------------------------	---

Total word count - documents A + B	2651
------------------------------------	------

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348

...SPECIFICATION Stickstoff-Senfgas oder

N-Bis(2-chlorethyl-4-hydroxyanilin) ist, das der Wirkstoff

Neocarzinostatin, Calicheamicin, Epothilon A-C, Dynemicin oder

Esperamicin A ist, das der Wirkstoff eine die Ribosomen inaktivierende
Verbindung...

...CLAIMS das als Wirkstoff ein Anthrazyklin, vorzugsweise Doxorubicin

verwendet wird sowie Wirkstoffe aus der Gruppe Etoposide, Epothilon

A-C, N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyanilin, 4-Hydroxycyclophosphamid,

Vindesin, Vinblastin, Vincristin, Terfenadin, Terbutalin...

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.